

ÇİFT ETKENLİ NOZOKOMİYAL MENENJİT VE İNTRAVENTRİKÜLER GENTAMİSİN TEDAVİSİ

NOSOCOMIAL MENINGITIS WITH DUAL AGENTS AND TREATMENT WITH INTRAVENTRICULAR GENTAMICIN

Nefise ÖZTOPRAK¹, Güven ÇELEBİ¹, Fatma BARUÖNÜ¹, Murat KALAYCI²

¹ Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak. (nefiseoztoprak@yahoo.com)

² Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, Zonguldak.

ÖZET

Nozokomiyal santral sinir sistemi enfeksiyonları, tüm nozokomiyal enfeksiyonların %0.4'ünden sorumludur. Nozokomiyal menenjit etkenleri toplum kökenli menenjit etkenlerinden farklı olup, morbidite ve mortalite oranları oldukça yüksektir. Prognozu etkileyen en önemli faktör ise etkene yönelik doğru antibakteriyel tedavi seçimidir. Bu raporda, lomber disk hernisi operasyonu sonrasında, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter* spp.'nin birlikte etken olduğu nozokomiyal menenjit gelişen 64 yaşında bir kadın hasta sunulmaktadır. Olgunun üç kez nöroşirürjik operasyon geçirmesi ve uzun süreli (29 gün) eksternal ventriküler drenaj (EVD) kateteri olması, risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir. Olguya, postoperatif beşinci günde klinik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak nozokomiyal menenjit tanısı konulmuş ve ampirik olarak meropenem (3 x 2 g, IV) ve vankomisin (2 x 1 g, IV) tedavisi verilmiştir. Aynı gün alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kan kültürlerinde, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *K. pneumoniae* (amikasin, imipenem, meropenem, sefoksitin, siprofloksasin, piperasilin-tazobaktam ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı) üremiştir. Meropenem tedavisinin sekizinci gününde hastanın kliniğinde bir değişiklik olmamış; BOS incelemesinde yüksek lökosit (1300/mm³) ve gram-negatif basil varlığı saptanmış, BOS kültüründe de GSBL pozitif *K. pneumoniae* (antibiyotik duyarlılığı bir önceki suş ile aynı) üremesi devam etmiştir. Bunun üzerine tedaviye siprofloksasin (3 x 400 mg, IV) eklenmiş ve EVD kateteri değiştirilmiştir. Meropenem tedavisinin on üçüncü, siprofloksasin tedavisinin beşinci gününde, BOS ve kan kültüründe GSBL pozitif *K. pneumoniae* (antibiyotik duyarlılığı bir önceki suş ile aynı) ve *Acinetobacter* spp. (gentamisin, tobramisin, netilmisin, siprofloksasin, levofloksasin ve sefepime duyarlı) üremesi nedeniyle tedaviye intraventriküler gentamisin (15 mg/gün) ve IV gentamisin (3 x 120 mg) eklenmiştir. Olgu üç haftalık intraventriküler antibiyotik tedavisi sonunda primer hastalığının sekel-leri dışında yeni bir sekel gelişmeksizin iyileşmiştir. Bu olgu, GSBL pozitif *K. pneumoniae* ve *Acinetobacter* spp.'nin birlikte etken olduğu, yerli ve yabancı literatür taramalarında ulaşılabildiğimiz kadarıyla ilk nozokomiyal menenjit olgusu olması nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Nozokomiyal menenjit, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., intraventriküler antibiyotik tedavisi.

ABSTRACT

Nosocomial central nervous system infections constitute 0.4% of all nosocomial infections. The responsible pathogens of nosocomial meningitis are quite different from community-acquired meningitis with high rates of morbidity and mortality. The most important prognostic factor is the appropriate choice of pathogen-specific antibacterial therapy. In this report, a 64 years old woman with nosocomial meningitis caused by *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter* spp. after lumbar disc hernia operation, has been presented. The risk factors were detected as recent history of neurosurgical operation for three times and long term (29 days) use of external ventricular drain (EVD) catheter. Empirical meropenem (3 x 2 g, IV) and vancomycin (2 x 1 g, IV) therapy was initiated upon the diagnosis of nosocomial meningitis based on the clinical and laboratory findings on the postoperative fifth day. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *K. pneumoniae* (susceptible to amikacin, imipenem, meropenem, cefoxitin, ciprofloxacin, piperacillin-tazobactam and trimethoprim/sulfamethoxazole) was recovered from cerebrospinal fluid (CSF) and blood samples obtained on the same day. There was no change in the status of the patient on the eighth day of meropenem therapy, with high leukocyte number ($1300/\text{mm}^3$) and presence of gram-negative bacilli in CSF, and ESBL positive *K. pneumoniae* (antibiotic susceptibility pattern same with the previous isolate) growth in CSF culture. Thereupon intravenous ciprofloxacin (3 x 400 mg) was added to the therapy and her EVD has been changed. However, ESBL positive *K. pneumoniae* (antibiotic susceptibility pattern same with the previous isolate) together with *Acinetobacter* spp. (susceptible to gentamycin, tobramycin, netilmicin, ciprofloxacin, levofloxacin and cefepime) were isolated from CSF and blood cultures obtained on the 13th day of meropenem and fifth day of ciprofloxacin therapy. Therefore intraventricular and intravenous gentamicin (15 mg/days and 3 x 120 mg, respectively) were added to the therapy. The patient recovered at the end of three weeks treatment without any additional sequela other than her primary illness. This case was the first case of nosocomial meningitis due to ESBL positive *K. pneumoniae* together with *Acinetobacter* spp. in the available literature.

Key words: Nosocomial meningitis, extended-spectrum beta-lactamase, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., intraventricular antibiotic treatment.

GİRİŞ

Beyin cerrahi operasyonlarından sonra en sık görülen enfeksiyonlar, yaklaşık %60 oranıyla yüzeysel cerrahi alan enfeksiyonları ve yaklaşık %20 oranıyla nozokomiyal menenjitlerdir¹⁻³. Erişkinlerde nozokomiyal bakteriyel menenjit, genellikle postoperatif yara enfeksiyonuna ikincil olarak gelişmektedir. Nozokomiyal menenjit etkenleri, toplum kökenli menenjit etkenlerinden farklı olup, morbidite ve mortalite oranları oldukça yüksektir^{4,5}. Nozokomiyal menenjitte en sık etken olan patojenler; *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella* spp. ve streptokoklardır^{1,6}. Nozokomiyal menenjitlerde prognozu etkileyen en önemli faktör etkene yönelik doğru antibakteriyel tedavi seçimidir^{7,8}.

Bu raporda, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter* spp. suşlarının birlikte etken olduğu bir nozokomiyal menenjit olgusunun, ulaşılabilen kaynaklara göre ilk olması nedeniyle sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Altmış dört yaşında kadın hasta, şiddetli bel ve bacak ağrısı, yürüme güçlüğü, idrar ve dışkı inkontinansı yakınmalarıyla hastanemizin beyin cerrahisi bölümüne başvurdu. Hastanın, 14 ay ve dört ay önce iki ayrı merkezde lomber disk hernisi nedeniyle opere edil-

diği, ancak şikayetleri geçmeyince hastanemizde beyin cerrahisi bölümü tarafından beş gün önce üçüncü kez disk hernisi operasyonu yapıldığı öğrenildi. Cerrahi antibiyotik profilaksisi amacıyla sefazolin 3 x 1 g IV ile gentamisin 2 x 80 mg IV kullanılmıştı.

Postoperatif birinci günde hastanın uykuya meyilli olması, çift görme, dizartri ve bulantı-kusma şikayetleri gelişmesi üzerine çekilen kranial tomografide serebellar hematoma saptanmış ve dekompresyon cerrahisi uygulanmıştı. Hasta bu operasyondan sonra yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne alınmıştı. Postoperatif üçüncü günde hidrosefali nedeniyle eksternal ventriküler drenaj (EVD) kateteri takılmış, mevcut antibakteriyel tedavisi, olası santral sinir sistemi enfeksiyonu düşünülerek seftriakson 2 x 2 g IV ve vankomisin 2 x 1 g IV şeklinde değiştirilmişti.

Postoperatif beşinci gün hastanın genel durumu kötüleşmiş, şuuru kapanmış, ateşi 38.5°C, sistolik kan basıncı 180 mmHg, EVD basıncı 30 mmH₂O'ya yükselmiş, solunum sıkıntısı gelişmiş ve mekanik ventilatöre bağlanmıştı. Lomber ponksiyon ile alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; lökosit: 1000/mm³ (%90 polimorfonükleer lökosit), glikoz: 4 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri 195 mg/dL), protein: 171 mg/dL saptanmış ve Gram boyamada çok sayıda gram-negatif basil tespit edilmişti. Hastanın enfeksiyon hastalıkları bölümü tarafından değerlendirilmesi sonunda, nozokomiyal menenjit tanısıyla meropenem 3 x 2 g IV ile vankomisin 2 x 1 g IV tedavisine geçildi. Aynı gün alınan kan ve BOS kültürlerinde GSBL pozitif *K. pneumoniae* üredi ve izolatu amikasin, imipenem, meropenem, sefoksitin, siprofloksasin, piperasilin-tazobaktam ve trimetoprim/sülfametoksazol (TMP-SMZ)'e duyarlı olduğu belirlendi.

Meropenem tedavisinin üçüncü gününde hastanın ateşi halen yüksekti ve akciğer grafisinde yeni gelişen bir infiltrasyon tespit edildi. Trakeal aspirat kültüründe GSBL pozitif *K. pneumoniae* (antibiyotik duyarlılığı bir önceki suş ile aynı) ile birlikte ek olarak *Acinetobacter* spp. (imipenem, meropenem, netilmisine duyarlı) üredi. Aynı gün yapılan BOS incelemesinde; lökosit: 1800/mm³ (%90 polimorfonükleer lökosit), glikoz: 51 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri 198 mg/dL), protein: 60.2 mg/dL olarak saptandı ve direkt mikroskopide gram-negatif basil varlığı tespit edildi. BOS kültüründe GSBL pozitif *K. pneumoniae* (antibiyotik duyarlılığı bir önceki suş ile aynı) üremesi devam etmekteydi.

Meropenem tedavisinin sekizinci gününde hastanın kliniğinde bir değişiklik olmadı. Yapılan BOS incelemesinde; lökosit: 1300/mm³ (%70 polimorfonükleer lökosit), glikoz: 69 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri 215 mg/dL), protein: 195 mg/dL idi ve yine Gram ile incelemede gram-negatif basil varlığı saptandı. BOS kültüründe de GSBL pozitif *K. pneumoniae* (antibiyotik duyarlılığı bir önceki suş ile aynı) üremesi üzerine mevcut tedaviye siprofloksasin 3 x 400 mg IV eklendi ve EVD kateteri değiştirildi.

Meropenem tedavisinin on üçüncü, siprofloksasin tedavisinin beşinci gününde hastanın klinik bulgularında herhangi bir düzelme olmadı. BOS incelemesinde BOS boza görünümünde ve partiküllüydü; lökosit: 11.000/mm³ (%90 polimorfonükleer lökosit), glikoz: 8 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri 318 mg/dl), protein: 545 mg/dL olup, Gram boyamada gram-negatif kokobasiller ve basiller görüldü. BOS ve kan kültüründe GSBL poziti-

tif *K. pneumoniae* (antibiyotik duyarlılığı bir önceki suş ile aynı) ve *Acinetobacter* spp. (gentamisin, tobramisin, netilmisin, siprofloksasin, levofloksasin ve sefepime duyarlı) üremesi nedeniyle tedaviye intraventriküler gentamisin 15 mg/gün ve IV gentamisin 3 x 120 mg eklendi.

Intraventriküler gentamisin tedavisinin beşinci gününde hastanın ateşi düştü, genel durumu düzeldi, şuuru açıldı, gözleriyle kooperasyon kurabiliyordu. Yapılan BOS incelemesinde lökosit 10/mm³, glikoz 33 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri 106 mg/dL), protein 26 mg/dL idi, Gram boyamada bakteri görülmedi. BOS kültüründe üreme olmadı.

Hasta başlangıçtan itibaren, intravenöz meropenem, siprofloksasin ve gentamisin tedavisini dört hafta süreyle ve intratekal gentamisin tedavisini üç hafta süreyle aldı. Hasta primer hastalığının sekelleri dışında yeni bir sekel gelişmeksizin iyileşti ve taburcu oldu.

TARTIŞMA

Nöroşirürjik operasyonlardan sonra ortaya çıkan enfeksiyonlar, yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle beyin cerrahisi pratiğinde en korkulan komplikasyonlardır. Nozokomiyal menenjitin risk faktörleri arasında; nöroşirürjik operasyon geçirme dışında operasyon süresinin uzun olması, ekstremiteler drenaj kateteri (EVD) varlığı ve bunun beş günden daha uzun süreli kullanılması, intraserebral kanama, BOS kaçağı olması, intrakranial basıncın 20 mmHg'dan yüksek olması, operasyon sırasında paranazal sinüslere girişim yapılması, reeksplorasyon ve vücutta başka bir enfeksiyon odağının varlığı yer almaktadır^{2,3}. Bizim olgumuzda da üç kez nöroşirürjik operasyon geçirme ve uzun süreli (29 gün) EVD kateteri olması, birincil risk faktörleridir.

Nozokomiyal menenjitlerde hastane florası göz önünde bulundurularak antibiyotik seçimi yapılmalıdır. Özellikle gram-negatif mikroorganizmalara bağlı menenjitlerde seftazidim, meropenem ve bazı hasta gruplarında özellikle siprofloksasin olmak üzere florokinolonlar başarıyla kullanılmaktadır^{9,10}. Aminoglikozidlerin, santral sinir sisteminde etkili düzeylere ulaşması için intratekal veya intraventriküler yoldan uygulaması gereklidir. Intraventriküler uygulama dozu gentamisin, tobramisin ve netilmisin için 5-15 mg/gün, amikasin ve kanamisin için 25-50 mg/gün'dür^{11,12}. Olgumuzda, etken mikroorganizmaların in vitro olarak duyarlı oldukları meropenem ve siprofloksasin tedavisinin intravenöz yoldan uzun süre verilmesine rağmen, mikrobiyolojik ve klinik kür ancak intraventriküler uygulanan gentamisin tedavisinin beşinci gününde sağlanabilmiştir. Tedaviye, kültür negatifliği sağlandıktan sonra 14 gün daha devam edilmiş, hasta primer hastalığına bağlı sekeller dışında sekel kalmaksızın iyileşmiştir.

Literatürde bildirilen iki, üç ve dört etkenli olgular mevcut olmakla birlikte, taramalarda ulaşabildiğimiz kadarıyla GSBL pozitif *K. pneumoniae* ve *Acinetobacter* spp.'nin birlikte etken olduğu nozokomiyal menenjit olgusuna rastlanamamıştır^{6,13}. Sonuç olarak, GSBL pozitif *K. pneumoniae* ve *Acinetobacter* spp.'nin birlikte nozokomiyal menenjit etkeni olabileceği, sistemik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen nozokomiyal menenjit olgularında intraventriküler antibiyotik tedavisinin uygun bir seçenek olduğu akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gantz NM, Godofsky EW. Nosocomial central nervous system infections, pp: 246-69. In: Mayhall CG (ed), Hospital Epidemiology and Infection Control. 1996, Williams & Wilkins, Baltimore.
2. Stephens JL, Peacock JE. Uncommon infections: eye and central nervous system, pp: 746-75. In: Wenzel RP (ed), Prevention and Control of Nosocomial Infections. 1993, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore.
3. Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. Neurosurgery 2006; 59: 126-33.
4. Rodríguez Guardado A, Maradona JA, Asensi V, et al. Postsurgical meningitis caused by *Acinetobacter baumannii*: study of 22 cases and review of the literature. Rev Clin Esp 2001; 201: 497-500.
5. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases. J Hosp Infect 2007; 66: 71-8.
6. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med 1993; 328: 21-8.
7. Wang KW, Chang WN, Huang CR, et al. Post-neurosurgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes. J Clin Neurosci 2005; 12: 647-50.
8. Lu CH, Chang WN, Chuang YC, Chang HW. The prognostic factors of adult gram-negative bacillary meningitis. J Hosp Infect 1998; 40: 27-34.
9. Lipman J, Allworth A, Wallis SC. Cerebrospinal fluid penetration of high doses of intravenous ciprofloxacin in meningitis. Clin Infect Dis 2000; 31: 1131-3.
10. Lu CH, Chang WN, Chang HW. *Klebsiella meningitis* in adults: clinical features, prognostic factors and therapeutic outcomes. J Clin Neurosci 2002; 9: 533-8.
11. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004; 39: 1267-84.
12. Gantz NM, Tkatch LS. Nosocomial central nervous system infections, pp: 301-22. In: Mayhall CG (ed), Hospital Epidemiology and Infection Control. 1999, 2nd ed. Williams and Wilkins, Philadelphia.
13. Chang WN, Lu CH, Huang CR, Chuang YC. Mixed infection in adult bacterial meningitis. Infection 2000; 28: 8-12.